

**AUS DER UNIVERSITÄTS KINDERKLINIK BASEL**

**(Vorsteher Prof. Dr. E. Freudenberg)**

---

# **Zur klinischen Bedeutung der Methionintherapie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Basel**

**vorgelegt von**

**Till Bergemann**

**aus Leipzig/Deutschland**

---

**Frankfurt/Main  
Verlag Kern & Birner  
1951**



**AUS DER UNIVERSITÄTS KINDERKLINIK BASEL**

**(Vorsteher Prof. Dr. E. Freudenberg)**

---

# **Zur klinischen Bedeutung der Methionintherapie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Basel**

**vorgelegt von  
Till Bergemann  
aus Leipzig / Deutschland**

**Frankfurt/Main  
Verlag Kern & Birner  
1951**

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von  
Prof. Dr. Freudenberg. Tag der Promotion: 13. 10. 1950



## Zur klinischen Bedeutung der Methionintherapie

Methionin (M.) wurde von Mueller (1) im Casein entdeckt. Es hat die Formel einer  $\alpha$  methylthio  $\gamma$  aminobuttersäure.

Sehr bald wurde die Sonderstellung, die M. im Intermediärstoffwechsel einnimmt, erkannt. Dank seiner Thiomethylgruppe besitzt es eine doppelte Reaktionsfähigkeit, sowohl als Ueberträger des Schwefels, als auch der Methylgruppe. Eine große Zahl von Tierversuchen zeigt seine Eigenschaft als lebensnotwendigen Stoff. So konnte Rose (2) zeigen, daß der Gewichtsverlust, den junge Ratten durch eine an S-haltigen Aminosäuren freie Kost erleiden, durch die Beifügung von M. aufgehoben werden kann. Cystinzugaben bleiben dagegen ohne Wirkung. Nach Treadwell (3) besteht ein doppelter Bedarf: 600 mg einerseits als Eiweißbaustein pro 100 g Nahrung, 600 mg andererseits als Spender von Methylgruppen. Auch beim Menschen zeigte sich M. als lebensnotwendige Aminosäure, indem das Stickstoffgleichgewicht bei einer M.-freien Kost negativ wird. (Rose, Haines und Johnson (4).

Erwähnt sei hier der relativ geringe Gehalt der Frauenmilch von nur 0,029% gegenüber 0,099% in der Kuhmilch. Dieser geringe Gehalt an M. wird allerdings zum Teil durch den höheren Cystingehalt der Frauenmilch ausgeglichen.

M. ist eine wesentliche Quelle des organischen S. für den Organismus. Albanaese (5) konnte an zwei Versuchspersonen zeigen, daß M. allein in der Lage ist, den gesamten S-Bedarf des Menschen zu decken. In dieser Funktion kann M. aber durch Cystin ersetzt werden. Du Vigneaud (6) und Mitarbeiter haben durch ihre Arbeiten mit Isotopen die Transsulfurationsvorgänge von M. zu Cystin aufgeklärt.

Die Transmethylation ist durch folgenden Vorgang gekennzeichnet: durch seine labile Methylgruppe ist M. vor allem ein Ueberträger seines Methylrestes. Eine begrenzte Quantität von Methylgruppen kann wahrscheinlich durch die Darmflora gebildet werden. (Du Vigneaud (7) und Bennet (8). Im übrigen ist aber der Organismus der höheren Lebewesen praktisch unfähig, solche zu bilden. Aus M. kann der Körper, so wie

Du Vigneaud (9) und Mitarbeiter wiederum durch Einführung von Isotopen zeigten, Cholin und Kreatin bilden. Stensholt (10) vermutet, daß in der Leber und Muskulatur ein eigenes Enzym vorhanden ist, welches die Uebertragung von Methylgruppen auf Aethanolamin katalysiert, wodurch aus M. Cholin und Cystin gebildet wird. Die Biogenese des Kreatins kann andererseits auch aus Cholin bei Anwesenheit von Homocystein, wahrscheinlich über die Bildung von M. erfolgen. Die Reversibilität der oben erwähnten Stoffwechselprozesse, d. h. die Entstehung von M. aus Cholin und Homocystein wurde durch Simmonds (11) u. a. bewiesen.

Klinisch von besonderem Interesse ist die Leberschutzwirkung des M. Der Ausdruck der lipotropen Funktion wurde 1935 von Best und Ridout (12) für Substanzen, die die Fettablagerung in der Leber verhüten und den Abtransport beschleunigen, niedergelegt. Man erklärt das durch die Bildung von Phospholipiden, besonders Lecithin aus Cholin. M.-Zusatz zu einer lipoidreichen aber proteinarmen Kost vermag eine Leberverfettung im Gegensatz zu Cystin zu verhindern. Beobachtungen am depankreatierten Hund zeigten, daß M. hier keine Wirkung gegen die Leberverfettung aufwies, wenn es in der Nahrung gebunden war. Freies M. hatte dagegen die geschilderte lipotrope Wirkung. Entemann u. a. (13). Man nimmt deshalb an, daß das Pankreas ein Ferment bildet, das M. aus der Nahrung freimacht. Uebrigens scheint die lipotrope Funktion des M. nicht nur mit seiner Cholinbildung erklärt werden zu können.

### **M. und Lebercirrhose**

Himsworth und Glynn (14) schreiben dem M.-Mangel eine bedeutende Rolle in der Entstehung der Lebercirrhose zu, was Tierversuche von György und Goldblatt (15) bestätigen. Einesteils scheint z. B. beim Alkoholiker die M.-Verabreichung zu niedrig zu sein, andererseits scheint M. im Darm schlecht resorbiert zu werden.

Die Leberschutzwirkung des M. erwies sich auch bei verschiedenen Vergiftungen (Chloroform, Sulfonilamid, Mapharsen Aethylenchlorid). Auch hier läßt sich zeigen, daß Cholin allein, wie Cystin allein, nicht wirksam sind. Beide zusammen können aber M. ersetzen, jedoch nur wenn sie nicht später als 4 Stunden nach der Gifteinwirkung verabreicht werden (Miller und Whipple (16)).

### **M. und Nierenschutzwirkung**

Griffith und Wade (17) konnten im Tierversuch eine deutliche Nierenschutzwirkung des M. nachweisen. Bei einer caseinarmen Ernährung beobachteten sie bei Ratten Albuminurie, Erhöhung des Rest-N. im Blut und eine verzögerte Ausscheidung von Phenolrot und Inulin. Pathologisch-anatomisch fand sich eine Vergrößerung der Nieren und hämorrhagische

Nekrosen. Nach Zusatz von M. in der Nahrung traten die genannten Erscheinungen unter sonst gleichen Versuchsbedingungen nicht mehr auf.

Der Gehalt des menschlichen Serums an M. beträgt nach Schreier (18) 0,15—0,25 mg %<sub>0</sub>. Die Handelspräparate, die M. enthalten, kommen als d-1-M. auf den Markt. Es dürfte deshalb interessieren, ob die d-Form des M. überhaupt vom Körper verwertet werden kann. Nach Untersuchungen von Jackson und Block (19) und nach Schreier (18) kann die Ausnützung angenommen werden.

Im Urin fand Albanese (20) beim gesunden Erwachsenen 100—500 mg pro die, andere Autoren Tomich (21), Schreier (18) konnten im Gegensatz dazu kein M. im Urin nachweisen. Noch nicht ganz geklärt ist, ob aller Schwefel aus M. erst über die Cystinstufe geleitet wird, ehe er als Sulfat den Körper verläßt.

### **Therapeutische Ergebnisse mit M.**

#### **A. Toxische Leberschäden:**

Nach zahlreichen günstigen Erfahrungen im Tierversuch lag es nahe, M. auch beim Menschen bei Lebererkrankungen und toxischen Leberschädigungen zu versuchen. Beattie und Mitarbeiter (22) und Wachtel (23) berichten über Erfolge bei CCl<sub>4</sub>-Vergiftungen. Steward und O'Brien (24) stellen allerdings die günstige Wirkung in Frage. Eddy jun. (25) ist dagegen bei CCl<sub>4</sub> und Trinitrotoluolvergiftungen von dem günstigen Verlauf, den die Krankheit durch M.-Therapie nimmt, überzeugt. Marshall (26), Peters (27), Williams und Nicol (28) berichten über günstige Ergebnisse bei Salvarsan-Arsphenaminschäden der Leber mit M.- oder Caseinzugaben zur Kost. Schreier (18) konnte bei drei Vergiftungen durch Amanita phalloides keine sichere Wirkung beobachten.

Schreier (18) meint bei enteralen Toxikosen der Säuglinge durch M.-Zusatz in der Nahrung Günstiges gesehen zu haben.

#### **B. Chronische Hepatitis und Lebercirrhose:**

1937 konnte Patek (29) über sehr günstige Erfolge bei der Behandlung der Cirrhose mit eiweißreicher Diät berichten. Rusakoff, Blumberg (30), Beams (31), Broun und Mitarbeiter (31a), Rimmermann und Mitarbeiter (32), Morrison (33), Dagliotti (34) komplettierten diese Diät mit lipotropen Substanzen, und ihre Erfolge schienen noch beweiskräftiger zu sein. Das Gleiche berichtet Steigmann (35), der über ein großes Krankengut verfügt. Dagegen fehlen die gegenteiligen Ansichten über M.-Versager nicht (Cameron-Newhouse (36), Wade, Neudorff, Fritz und Karl (37)).

### C. Nierenschutz:

Philpott, Hendelmann und Primrose (38) gaben eklampthischen und praeeklampthischen Frauen bis zu 20,0 g M. pro die und sahen dabei ein Absinken des Blutdruckes und meist ein Eintreten guter Diurese.

### D. Wirkung auf Hypoproteinaemien:

H. Plügge (39) sah bei langanhaltenden M.-Gaben, auch in hartnäckigen Fällen von Hungeroedem mit Ascites und Serumeiweißmangel, stets ein Ausschwemmen der Oedeme und Normalisierung der Serumeiweißwerte. Dabei ergab sich, daß in frischen Fällen M. wesentlich rascher wirksam war als Cystin. Selbst alte Fälle, die vorgängig allein mit Cystin behandelt worden waren und keine Besserung zeigten, sprachen auf M.-Gaben noch an.

### Klinische Beobachtungen

Durch alle diese Berichte ermuntert, wurde in der Universitäts-Kinderklinik, Basel, die M.-Therapie in verschiedenen Fällen versucht. Die Resultate sind zwar noch nicht eindeutig aus Mangel an größerem Krankengut, doch scheint es der Mühe wert zu sein, bereits über die vorliegenden Versuche zu berichten. Es kam bei allen verschiedenen Krankheitsbildern darauf an, die Serumeiweißwerte zu normalisieren.

Zunächst seien 5 Fälle von Lipoidnephrose besprochen, die mit M.-Gaben behandelt wurden. Da Himsworth u. Glynn (14) nach M.-Mangel auch Hypoproteinaemien entstehen sahen, die durch kleine M.-Gaben wieder rückgängig gemacht werden konnten, schien ein Versuch gerechtfertigt.

Fall 1: M. M. geb. 16. 7. 45, männl.

Der 2<sup>7/12</sup> J. alte Knabe litt an einer relativ leichten Lipoidnephrose. Nach knapp 2 wöchentlichem Klinikaufenthalt wird die Therapie mit tägl. 3mal 0,5 g Cholin und 0,5 g (3mal) M. eingeleitet und über 7 Wochen fortgeführt. Dadurch steigen Diurese und die Serumeiweißwerte. Zur Sicherung des Resultates wird noch ein Maserninfekt gesetzt. Allerdings wird dadurch die Beurteilung des M.-Erfolges als Dauereffekt erschwert.

Fall 2: St. U. geb. 20. 5. 45, männl.

Hier werden bei einem 3<sup>5/12</sup> J. alten Knaben, der an einer Lipoidnephrose, kombiniert mit nephritischen Schüben leidet, während eines Monats täglich 0,4 g M. gegeben. Etwas Sicheres kann über die M.-Wirkung nicht ausgesagt werden; vielleicht ist die Verbesserung des Globulin-Albumin-Quotienten auf den M.-Einfluß zurückzuführen. Die Gesamteiweißwerte steigen nur ganz unwesentlich an.

Fall 3: B. J. geb. 7. 1. 42, männl.

Bei einer Lipoidnephrose eines 5<sup>10/12</sup> J. alten Knaben wird während 66 Tagen 3mal tägl. 0,5 g Cholinchlorid und 3mal 0,5 g M. verabreicht. Der durch den vorher gesetzten Maserninfekt erzielte Erfolg befriedigte nicht voll; denn trotz anfänglichem Absinken der Esbachwerte erfolgte wieder ein Anstieg bis 14 Promille. Nach M.-Gaben stabilisieren sich die Esbachwerte bis auf höchstens 7 Promille. Der Serumgesamteiweißwert sinkt anfänglich bei M.-Therapie ab, steigt aber nach 43 Tagen wieder leicht an. Der Globulin-Albumin-Quotient verschiebt sich vom Wiederanstieg an im günstigen Sinne.

Fall 4: V. E. geb. 19. 2. 44, weibl.

Bei einem 3<sup>11/12</sup> J. alten Mädchen mit schwerer Lipoidnephrose mit nephritischem Einschlag werden 9 Monate lang M.-Gaben in steigender Dosis verabreicht. Zunächst 2mal tägl. 0,5g, dann 3mal 0,5 g, dann muß M. wegen fraglicher Allergie für 12 Tage abgesetzt werden, danach erneuter Beginn mit 3mal 0,5 g pro die. Mit zweimaliger Unterbrechung von 2 resp. 8 Tagen wurde die M.-Therapie unter Steigerung der Dosis allmählich auf 3mal 1,0 g bis zuletzt auf tägl. 5,0 g bis zur Entlassung durchgeführt. Die Wirkung ist nicht eindeutig; jedoch sieht man bei Absetzen des Mittels für 8 Tage, wie oben erwähnt, ein plötzliches Ansteigen des Gewichtes, was einer erneuten starken Oedembildung gleichzusetzen ist. Während der Verabreichung geringer M.-Dosen (3mal 0,5 g) tritt weder Entwässerung ein, noch Absinken der Eiweißwerte im Urin. Eine einmalige Hydantalgabe führt zu einer deutlichen Ausschwemmung der Oedeme, sowie Absinken der Esbachwerte im Urin. Später sprach das Kind auf dieses Mittel nicht mehr an. Als nach der 8tägigen Pause M. in höherer Dosis (5 g) gegeben wurde, tritt eine Ausschwemmung ein. Dann kommt es aber trotz M. zu einer neuen Oedemeinlagerung. Die Serum-eiweißkurve ist nicht charakteristisch; zum Schluß steigt der Gesamtserumeiweißwert etwas an, der Albumin-Globulin-Quotient wird etwas günstiger.

Fall 5: H. W. geb. 11. 2. 47, männl.

Einem zweijährigen Kind mit Lipoidnephrose mit nephritischem Einschlag werden über 107 Tage, anfänglich Dosen von 5,0 g M., später 2,5 g M. täglich verabreicht. Mit Unterstützung von zwei Bluttransfusionen, die vorgängig stattfinden, sofortiges Ansteigen der Gesamtserumeiweißwerte zu fast normalen Werten und gute Ausschwemmung der Oedeme. Zwar hält sich das Gesamtserumeiweiß immer praktisch gleich hoch, jedoch verschiebt sich der anfänglich auch nicht ungünstige Albumin-Globulin-Quotient nach gut 2 Monaten Klinikaufenthalt im ungünstigen Sinne, um dann nach einer Morbillisierung wieder langsam günstigere Werte aufzuweisen. Auch der Gesamtserumeiweißwert ist nach den Masern vollkommen normal. In diesem Fall ist ein wirklich klarer M.-Effekt zu sehen.

Die Esbachwerte stehen in Zusammenhang mit den immer wieder auftretenden nephritischen Schüben. In den Intervallen zwischen diesen Schüben sind die Esbachwerte niedrig, und ein M.-Erfolg kann vielleicht auch darin gesehen werden. 1 Monat nach der Maserung wird der Knabe in gutem Zustand entlassen, muß aber bereits 4 Tage später erneut aufgenommen werden. Nach der zweiten Klinikaufnahme ist die M.-Ueberempfindlichkeit so groß geworden, daß leider auf reines M. verzichtet werden mußte, und lediglich ein M.-haltiges Präparat (Methischol, 3 mal 2 Kapseln täglich) während 10 Tagen gegeben wurde. Die ganze Krankheitsentwicklung ist beim zweiten Klinikaufenthalt durch schwere nephritische Schübe im ungünstigen Sinne beeinflusst. Auch alle übrigen Hilfsmittel wie Transfusionen, endovenöse Plasmaeinfüßungen, Albumininjektionen etc. versagen. Das Kind befindet sich weiter in klinischer Behandlung. Es wurde später durch Behandlung mit Cortison geheilt.

Bei fünf Fällen von Lipoidnephrose z. T. mit nephritischem Einschlag wird in wechselnder Dosierung M. gegeben, wobei es in einem Fall zu Ueberempfindlichkeit in Form eines Exanthems kommt, die ein weiteres Verabfolgen von M. verbietet. Neben der M.-Therapie wird auf die sonst übliche Behandlung nicht verzichtet, so daß man einen reinen M.-Erfolg nicht klar herauschälen kann. Trotzdem erscheint wenigstens temporär M.-Medikation die sonst übliche Behandlung günstig zu unterstützen. Voraussetzung dafür scheint zu sein, daß M. in relativ hohen Dosen verabfolgt wird (s. Fall 4, bei dem die anfänglich niedrigen Dosen ohne Effekt verlaufen). (s. Tab. 1, Fall 1—5).

Weiterhin wurden 5 Kinder mit M. behandelt, bei denen entweder ein Leberschaden vorlag, oder aber eine Reduktion der Serumeiweißwerte bestand. Es handelt sich also hier um Fälle mit verschiedenen Krankheitsbildern.

Fall 6: Sch. R. geb. 13. 8. 48, männl.

Diagnose: Gallengangsatriesie und hämorrhagische Diathese.

Ein 4 Wochen alter Säugling kommt wegen Gallengangsatriesie zur Aufnahme. Außer spezieller Diät erhielt das Kind tägl. 3 mal 0,3 g M. mit zweimaliger Pause von 18, resp. 16 Tagen, dann 2 mal 0,5 g über einen Monat lang. Während der M.-Gaben fiel in der Atemluft ein Geruch wie bei Foetor hepaticus auf. Die Serumeiweißwerte, die schon bei der Aufnahme als noch normal anzusehen sind, steigen unter der M.-Therapie noch leicht an. Das Weltmann'sche Koagulationsband, das anfänglich bei 5 liegt, verkürzt sich bis 4. Die Takata-Ara'sche Reaktion ist anfänglich einmal schwach positiv, später bei verschiedenen Kontrolluntersuchungen immer negativ. Die Leberschwellung nimmt im Lauf der Behandlung etwas zu. Im Ganzen hat man nicht den Eindruck, als ob der Verlauf durch die M.-Therapie ein günstigerer ist.

Fall 7: M. E. geb. 7. 9. 48, weibl.

Diagnose: Mehlnährschaden, Ekzem.

Ein 8 Monate alter Säugling, der wegen eines Mehlnährschadens und eines hartnäckigen Ekzems eingewiesen wurde, erhielt anfänglich während 31 Tagen 2,0 g M. tägl. Die Serumeiweißwerte steigen während dieser Zeit bis zur Norm an. Während der M.-Therapie wurden außerdem noch zwei Bluttransfusionen ausgeführt. Der Anstieg der Serumeiweißwerte ist ein sehr prompter. Nach Absetzen des M. sinken diese Werte wieder ab, steigen aber nach erneuter M.-Therapie von 16 Tagen mit 2,0 g tägl. wieder an, sodaß man annehmen kann, daß der erste Anstieg durch M. hervorgerufen worden ist.

Fall 8: T. S. geb. 27. 4. 48, weibl.

Diagnose: Lues visceralis connata.

Bei einem 3 Monate alten Säugling mit Lues connata wurde während 123 Tagen zum Leberschutz eine M.-Therapie durchgeführt. In den ersten 3 Wochen tägl. 2 mal 0,3 g M., anschließend 2 mal 0,5 g M. Gleichzeitig wurden tägl. 2 mal 0,5 g Cholinchlorid verabreicht. Vor der M.-Therapie wurden drei Bluttransfusionen gemacht. Die Serumeiweißwerte normalisieren sich dabei sehr schnell. Auffällig ist nicht nur der Anstieg des Gesamtserumeiweißes, sondern auch der der Albuminfraktion. Diese sinkt allerdings noch während der M.-Therapie bis zu deren Sistieren wieder deutlich ab, während der Gesamtserumeiweißwert sich stabil hält. Die Takata-Ara'sche Reaktion, die anfänglich stark positiv ausfällt, ist bei Beendigung der M.-Therapie negativ, desgleichen der Cadmiumtest. Die anfänglich erhöhten Serum-Bilirubinwerte normalisieren sich. Das Weltmann'sche Koagulationsband ist anfänglich 5 und verkürzt sich bis zu 0. Da die Lues daneben mit Penicillin und Spirocid behandelt worden ist, kann man in der M.-Therapie nur eine Unterstützung der übrigen Therapie sehen.

Fall 9: B.U. geb. 31. 3. 44, männl.

Diagnose: Pankreasfibrose.

Ein 5jähriger Knabe mit Pankreasfibrose erhält wegen der deutlichen Leberschädigung über reichlich einen Monat 3 mal tägl. 1,0 g M. Dabei Abschwollen der vergrößerten Leber bis zur Norm, Negativwerden der Takata-Ara'schen Reaktion und Normalisierung der Hayemkurve. Die Serumeiweißwerte, die bereits zu Beginn der Behandlung normal sind, steigen noch weiter an. Neben M. wurde noch Pancrotanon und Bepanthen gegeben, außerdem Penicillin wegen der bestehenden Bronchiektasen.

Fall 10: N.B. geb. 19. 2. 40, männl.

Diagnose: Lebercirrhose.

Ein 9jähriger Knabe war bereits schon einmal 1948 in der Klinik und erhielt damals tägl. 3 mal 0,5 g M. sowie 3 mal 0,2 g Cholinchlorid. Die Serumeiweißwerte, die bereits von Anfang an sehr hoch waren, zeigen unter dieser Therapie eine Tendenz zum Abfallen. Die Albumin-Globulinfraction normalisiert sich nicht. Ebenso gewinnt man aus den Leberfunktionsprüfungen nicht den Eindruck, daß das Krankheitsgeschehen zum Stillstand kommt. Bei einem zweiten Klinikaufenthalt 1949 wird die M.-Therapie mit höheren Dosen durchgeführt, tägl. 5,0 g M. Die M.-Therapie erstreckt sich über dreieinhalb Monate mit zwei Pausen von 8 und 3 Tagen. 5 Tage danach wurde während 7 Wochen dreimal tägl. eine Kapsel Methischol verabreicht. Nach einer Unterbrechung von 2 Monaten wird die Behandlung mit Methischol 3 mal tägl. einen Eßlöffel des Sirups wieder aufgenommen und mit 2 9-täg. Pausen weiter durchgeführt. (Die gegebene Dosis Methischol entspricht 1,0 g M. und 0,75 g Cholin). Die Serumeiweißwerte zeigen unter der M.-Therapie keine Änderung. Ebenso läßt der Albumin-Globulinquotient keine Normalisierung erkennen. Die Globulinwerte sind stets wesentlich vermehrt. Kurz vor der 2monatigen Unterbrechung in der Methischol-Therapie beginnt sich ein Ascitis einzulagern und die Serumeiweißwerte erniedrigen sich nun bis auf 6,21 g<sup>0</sup>/. Bereits einige Tage vor dem Wiedereinsetzen der Therapie fängt eine spontane Ausschwemmung des Ascites an. Die Serumeiweißwerte steigen wieder an. Seit dieser Rückbildung des Ascites hat man den Eindruck, als ob sich in dem sonst progredienten Krankheitsgeschehen eine Wendung zur Besserung eingestellt habe. Das Allgemeinbefinden hebt sich. Die Leberfunktionsproben geben allerdings weiterhin ein äußerst ungünstiges Bild. Ein Einfluß der M.- oder Methischol-Therapie auf den Krankheitsverlauf, im besonderen auf die Serumeiweißwerte, kann man hier nicht ablesen.

In den letzten fünf Fällen mit verschiedenen Krankheiten führt die M.-Therapie, besonders in Fall 7 und 8, zu einem Anstieg der Serumeiweißwerte. Ob dieser Anstieg allerdings reine M.-Wirkung ist, kann nicht gesagt werden, da in beiden Fällen außerdem Bluttransfusionen gemacht wurden. Eine erfolgreiche antiluetische Therapie wie in Fall 8 dürfte sowieso zu einer Besserung der Eiweißwerte führen. Es erscheint uns hier jedoch der Anstieg ein besonders rascher gewesen zu sein. Auch in Fall 6 und 9 erkennt man eine gewisse Verbesserung der Serumeiweißwerte und im Fall 9 auch ein Besserwerden der Leberproben. Im Fall 10 kann dagegen nichts Positives über die Wirkung der M.-Therapie gesagt werden. (s. Tabelle 1, Fall 6—10).

| Fall No. | Name    | Diagnose                                | Alter Jahre                     | Gewicht                        | Methionindosis p. die absolut pro kg/K |                                    | Serumeiweißwerte  |               | Albumin-Globulin-quotient |               |
|----------|---------|-----------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|-------------------|---------------|---------------------------|---------------|
|          |         |                                         |                                 |                                |                                        |                                    | Aufn.             | Beg. d. Ther. | Aufn.                     | Beg. d. Ther. |
| 1        | M. M.   | Lipoidnephrose                          | 2 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>  | Aufn. 14,5 kg<br>Entl. 16,8 kg | 1,5 g                                  | 103 mg<br>89 mg                    | 4,99              | —             | 6,02                      | —             |
| 2        | St. U.  | Lipoidnephrose<br>m. neph. Einschlag    | 3 <sup>5</sup> / <sub>12</sub>  | Mittel 20,0 kg                 | 4,0 g                                  | 200 mg                             | 5,2               | 4,76          | 4,81                      | 0,3           |
| 3        | B. J.   | Lipoidnephrose                          | 5 <sup>10</sup> / <sub>12</sub> | seit M. ca. 18,5 kg            | 1,5 g                                  | 81 mg                              | 4,08              | 5,87<br>(1)   | 4,39                      | 0,3           |
| 4        | V. E.   | Lipoidnephrose<br>m. neph. Einschlag    | 3 <sup>11</sup> / <sub>12</sub> | Mittel 16,7 kg                 | 1,0 g —<br>1,5 g —<br>3,0 g —<br>5,0 g | 16 mg<br>92 mg<br>185 mg<br>308 mg | 3,68              | —             | 4,22                      | 0,2           |
| 5        | H. W.   | Lipoidnephrose<br>m. neph. Einschlag    | 2                               | 12,5 kg<br>15,0 kg             | 5,0 g<br>2,5 g                         | 400 mg<br>166 mg                   | 3,44              | 5,39<br>(3)   | 6,18<br>(2)               | 1,1           |
| 6        | Sch. R. | Gallengangatresie<br>Haemorrh. Diathese | <sup>1</sup> / <sub>12</sub>    | 4,500 g<br>5,000 g             | 0,9 g<br>1,0 g                         | 200 mg<br>200 mg                   | 6,84              | (6,94)<br>(3) | 7,84                      | 2,2           |
| 7        | M. E.   | Mehlnährschaden                         | <sup>8</sup> / <sub>12</sub>    | 6,000 g                        | 2,0 g                                  | 333 mg                             | 3,19              | (7,33)<br>(3) | 6,73                      | 1,0           |
| 8        | T. S.   | Lues visceralis<br>connata              | <sup>4</sup> / <sub>12</sub>    | 5,500 g                        | 0,6 g<br>1,0 g                         | 109 mg<br>181 mg                   | 4,89              | —             | 7,21                      | 0,7           |
| 9        | B. U.   | Pankreasfibrose                         | 5 <sup>1</sup> / <sub>12</sub>  | 13,5 kg                        | 3,0 g                                  | 222 mg                             | 6,66              | —             | 7,42                      | 1,4           |
| 10       | N. B.   | Lebercirrhose                           | 9                               | a) 22,0 kg<br>b) 28,0 kg       | a) 1,5 g<br>b) 5,0 g                   | 68 mg<br>178 mg                    | a) 9,4<br>b) 7,38 | —             | a) 9,15<br>b) 7,50        | —             |

1) = nach Masern erreichter Eiweißwert

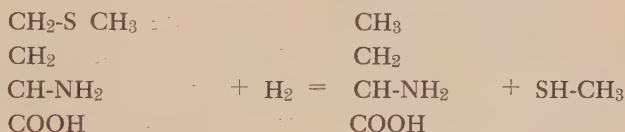
2) = nach Maserneffekt und M.-Therapie

3) = während der Behandlung gemessen

Etwas Endgültiges läßt sich somit an Hand dieser zehn Fälle über die Wirkung des M. auf die Serumeiweißwerte nicht sagen, besonders da auf die übliche Therapie nicht verzichtet werden konnte, und somit ein reiner M.-Effekt nie vorlag. Im Ganzen gewinnt man jedoch den Eindruck, daß die M.-Medikation die sonst übliche Behandlung des entsprechenden Krankheitsbildes im günstigen Sinne beeinflußt und im besonderen die Regeneration der Serumeiweiße unterstützt.

## Abschnitt II: Ueber foetor hepaticus

Der eigenartige Geruch, den schwer Leberkranke in der Ausatemluft haben und der als foetor hepaticus (f. h.) bezeichnet wird, ist schon oft beschrieben worden. F r e u d e n b e r g (40) berichtet nun, diesen Geruch bei sechs leberkranken Kindern, die M. als Leberschutz-Therapie erhielten, und später auch bei den oben beschriebenen Fällen von Lipoidnephrose nach M.-Gaben beobachtet zu haben. Er erklärt die Entstehung des Geruches aus M. durch die Bildung von Mercaptan. M. würde dabei unter Aufnahme von Wasserstoff in Aminobuttersäure und Mercaptan zerfallen:



Als Träger des Geruches kommen wegen ihres niedrigen Siedepunktes (6° und 37°) folgende zwei Verbindungen in Frage:

- |                            |                              |
|----------------------------|------------------------------|
| 1. $\text{CH}_3\text{-SH}$ | 2. $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ |
| Methylmercaptan            | Methylsulfid                 |

Freudenberg nimmt an, daß es sich wahrscheinlich um das Methylsulfid handelt. Der genaue chemische Nachweis der betreffenden Substanz glückte leider noch nicht, doch fielen mehrere Proben auf Mercaptane positiv aus.

Eine ähnliche Beobachtung machte Davidson (Edinburgh) (41), der über vier Fälle von tödlicher Leberkrankheit, bei denen ein außerordentlich penetranter Geruch in der Atemluft bemerkt wurde, berichtet. Diesen Geruch beschreibt er als ähnlich einer Mischung von faulen Eiern und Knoblauch oder als sehr ähnlich dem von Mercaptan. Davidson nimmt aber an, daß es sich beim f. h. und dem hier beschriebenen Geruch um verschiedene Phänomene handle. Als Ausgangsprodukt für den Geruch denkt er an die S-haltigen Aminosäuren M. und Cystin. Auch nahm er zunächst an, daß M.-Therapie die Ursache gewesen sein könnte. Diese Annahme wird aber, da der Geruch bereits vor Beginn der M.-Behandlung bestand, verworfen. Der chemische Nachweis der verantwortlichen Substanz gelang nicht.

Weiterhin berichtet Farquhar (42), denselben Geruch bei Säuglingen mit Icterus gravis neonatorum ohne Icterus kurze Zeit, nachdem eine gewöhnliche Bluttransfusion gemacht worden war, beobachtet zu haben. Der Atemluft von Patienten, die mit Austauschtransfusion behandelt wurden, wurde keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt.

Ehe ich über unsere weiteren Untersuchungsergebnisse berichte, möchte ich vorausschicken, daß wir den nach M.-Gaben auftretenden Geruch und den mit f. h. bezeichneten, der bei schwer Leberkranken beobachtet wird, als identisch ansehen. Während unserer Versuche mit M. kam ein dreijähriges Mädchen, bei dem es sich um eine Stenose der ableitenden Gallenwege mit Hepatosplenomegalie, Icterus und hepatogenem Kleinwuchs handelte, in einem comatösen Zustand zur Aufnahme. Das Kind kam 3 Tage später ad exitum und die Diagnose konnte autoptisch bestätigt werden. **Der hier feststellbare f. h. und der bei unseren Kindern nach M.-Gaben auftretende Geruch entsprachen sich vollkommen.**

Wie Freudenberg bereits berichtet hat, kann der f. h. auch bei Lebergesunden, jedoch in schwächerem Maße als bei Leberkranken, nach M.-Medikation auftreten. Das veranlaßte uns, als Erstes nach den Grenzen der Verträglichkeit von M. beim Gesunden zu forschen, d. h. ohne daß der beschriebene foetor auftritt. Tabelle 2 zeigt die dabei erzielten Ergebnisse. Es handelt sich hier ausschließlich um anamnestisch und klinisch Lebergesunde.

M. wurde immer peroral verabreicht. Bei den Säuglingen wurde die Ernährung wie üblich weitergeführt, jedoch gab man M. stets mit der ersten Morgenmahlzeit. Die größeren Kinder erhielten es dagegen nüchtern. Der Geruch war meist 3 — 4 Stunden später zu beobachten. Zeitweise bestand er fast den ganzen Tag über, meist aber war er am Nachmittag nicht mehr festzustellen.

---

|                    |                                | Anhang zu Tabelle 2 |
|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| Zu Fall 14:        |                                |                     |
| <b>Leberproben</b> | Takata Ara                     | Ø                   |
|                    | Weltmannsches Koagulationsband | 6                   |
|                    | Cadmium                        | Ø                   |
|                    | Bilirubin im Serum             | 0,5                 |
|                    | Prothrombinzeit                | normal              |
| Zu Fall 15:        |                                |                     |
| <b>Leberproben</b> | Takata Ara                     | Ø                   |
|                    | Weltmannsches Koagulationsband | 6                   |
|                    | Prothrombinzeit                | normal              |
|                    | Galaktoseprobe                 | Ø                   |
| Zu Fall 16:        |                                |                     |
| <b>Leberproben</b> | Takata Ara                     | Ø                   |

| Fall No. | Name    | Alter     | Gewicht | Geschlecht | M-Dosis                 | M-Dosis pro kg K-Gewicht | Geruch        | Diagnose                                  |
|----------|---------|-----------|---------|------------|-------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------------------------|
| 1        | B. Hp.  | 8 Tg      | 4650 g  | männl.     | 0,5 g                   | 107 mg                   | Ø             | Plexuslähmung Geb-Trauma                  |
| 2        | L. A.   | 2 M 3 Tg  | 4240 g  | männl.     | 0,5 g                   | 118 mg                   | Ø             | gesund                                    |
| 3        | Th. I.  | 3 M 7 Tg  | 5000 g  | weibl.     | 0,5 g                   | 100 mg                   | Ø             | Zustand nach Laryngotrachebr.             |
| 4        | H. P.   | 4 M 8 Tg  | 5330 g  | männl.     | 0,5 g                   | 93 mg                    | Ø             | lt. Dyspepsie                             |
| 5        | M. C.   | 5 M       | 4700 g  | weibl.     | 1,0 g                   | 212 mg                   | Ø             | Zustand nach op. Pylorusstenose           |
| 6        | B. M.   | 6 M 25 Tg | 7300 g  | männl.     | 1,0 g                   | 137 mg                   | Ø             | Zustand nach Bronchitis                   |
| 7        | St. V.  | 7 M 6 Tg  | 6000 g  | weibl.     | 1,0 g                   | 166 mg                   | Ø             | Zustand nach Rhinitis (Erythema seborrh.) |
| 8        | St. K.  | 1 J       | 10400 g | männl.     | 1,0 g                   | 96 mg                    | Ø             | Zustand nach Meningitis                   |
| 9        | B. R.   | 1 J       | 7100 g  | weibl.     | 1,0 g                   | 140 mg                   | Ø             | Zustand nach Pneumonie mit Pleuritis      |
| 10       | C. V.   | 3 J       | 14,7 kg | weibl.     | 1,6 g                   | 108 mg                   | Ø             | Cystopyelitis                             |
| 11       | E. H.   | 5 J 7 M   | 17,5 kg | weibl.     | 1,75 g                  | 100 mg                   | Ø             | Zustand nach Bronchiopneumonie            |
| 12       | Sch. R. | 9 J 1 M   | 26 kg   | weibl.     | 2,0 g                   | 77 mg                    | Ø             | Diabetes mellitus                         |
| 13       | S. G.   | 9 J 6 M   | 23,2 kg | männl.     | 1,85 g                  | 79 mg                    | Ø             | Bronchitis in Abhlg.                      |
| 14       | B. T.   | 29 J      | 70 kg   | männl.     | 7,0 g<br>3,5 g<br>2,1 g | 100 mg<br>50 mg<br>30 mg | ++<br>++<br>Ø | gesund                                    |
| 15       | H.      | 32 J      | 86 kg   | männl.     | 8,6 g<br>4,3 g<br>2,5 g | 100 mg<br>50 mg<br>25 mg | ++<br>++<br>Ø | gesund                                    |
| 16       | F.      | 22 J      | 68,6 kg | weibl.     | 4,0 g<br>3,0 g<br>2,0 g | 58 mg<br>43 mg<br>29 mg  | ++<br>++<br>Ø | gesund                                    |

Bei der Betrachtung dieser Tabelle fällt auf, daß die Dosis, die ohne Auftreten des Geruches vertragen wird, beim Erwachsenen nur etwa doppelt so hoch ist als beim Säugling. Umgerechnet pro kg Körpergewicht bedeutet das, daß der Säugling weit über hundert Milligramm, ja sogar mehr als zweihundert Milligramm verträgt, ohne daß man den Geruch feststellen kann, während die Grenze beim Erwachsenen zwischen 30 und 50 Milligramm pro kg zu liegen scheint. Die verträgliche Dosis pro kg Körpergewicht wird somit mit zunehmendem Alter bis zum Erwachsenenalter immer kleiner. Zur Erklärung dieser Tatsache kann man zweierlei heranzuführen:

1. beträgt das Lebergewicht in Prozent des Körpergewichtes (zit. nach Brock) (43) beim Neugeborenen etwa 4,4% und nimmt dann im Laufe des Alters bis zum Erwachsenen auf 2,4% ab. Diese Tatsache würde allerdings nur eine etwa doppelt so große Dosis pro kg rechtfertigen, und sie erscheint deshalb hier — wo es sich um relativ bis zu siebenmal so große Dosen handelt — nicht zur Erklärung auszureichen. Eine andere Besonderheit des Stoffwechsels beim wachsenden Organismus scheint mir deshalb dieses Phänomen besser zu erklären.
2. nach Blasco (44) retiniert der Säugling etwa 90% des zugeführten S., während der Erwachsene nur 3—5% retiniert. Treadwell nimmt — wie bereits am Anfang dieser Arbeit erwähnt wurde — für den wachsenden Organismus einen doppelten Bedarf an M. an. Der erhöhte Bedarf des wachsenden Organismus an M. und seine Fähigkeit, S. fast vollkommen zu retinieren, könnte somit hier für den Unterschied in der Dosis, die zur Ausscheidung von S. als Mercaptan führt, zur Erklärung herangezogen werden.

Bei den weiteren Versuchen kam es uns darauf an, zu sehen, ob aus dem Auftreten des Geruches nicht doch ein gewisser Schluß auf die Leberfunktion gezogen werden kann. Tabelle 3 gibt Aufschluß über die Fälle, bei denen klinisch mit Sicherheit eine Leberaffektion anzunehmen war.

| Fall No. | Name    | Alter    | Gewicht            | Geschlecht | M-Dosis pro kg K-Gewicht | M-Dosis                  | Geruch        | Leberproben T* W** B†                | Diagnose                          |
|----------|---------|----------|--------------------|------------|--------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 1        | J. R.   | 4 Tg     | 2720 g             | weibl.     | 0,5 g                    | 183 mg                   | ++            | 25,3                                 | Icterus gravis                    |
| 2        | Sch. H. | 4 M 8 Tg | 4610 g             | weibl.     | 0,5 g                    | 108 mg                   | +             | (+) + 13,1                           | funktionelle Gallengangstenose    |
| 3        | K. L.   | 8 M 2 Tg | 4840 g             | männl.     | 0,5 g                    | 103 mg                   | +             | (+)                                  | Hirschsprung mit Hepatitis        |
| 4        | Ch. R.  | 6 J 3 M  | 17,0 kg            | weibl.     | 3,0 g<br>1,5 g           | 176 mg<br>88 mg          | ++            | 5 5,55<br>5 5,55                     | Hepatitis epid.                   |
| 5        | Kl. R.  | 6 J 9 M  | 22,0 kg            | weibl.     | 2,0 g<br>1,0 g<br>0,5 g  | 90 mg<br>45 mg<br>22 mg  | ++<br>φ<br>φ  | 4,28<br>4,28<br>4,28                 | Hepatitis epid.<br>leicht         |
| 6        | N. B.   | 9 J 10 M | 32,0 kg            | männl.     | 1,0 g<br>0,5 g           | 31 mg<br>15 mg           | ++<br>++      | 9 1,26<br>9 1,26                     | Lebercirrhose                     |
| 7        | Sch. R. | 10 J     | 30,0 kg            | weibl.     | 3,0 g<br>1,0 g<br>0,5 g  | 100 mg<br>33 mg<br>16 mg | ++<br>++<br>+ | 7 Galakt.<br>7 φ<br>7 Hippursr.<br>φ | Cooley Anämie<br>Splenektomie     |
| 8        | M. E.   | 10 J 9 M | 36,0 kg            | weibl.     | 1,0 g<br>0,5 g           | 28 mg<br>14 mg           | ±<br>(+)      | 7 4,8<br>7 4,8                       | Hepatitis epid.                   |
| 9        | B. K.   | 13 J     | 53,3 kg<br>53,7 kg | männl.     | 1,0 g<br>2,0 g<br>1,0 g  | 18 mg<br>37 mg<br>18 mg  | ++<br>++<br>φ | (+)<br>(+)                           | Hepatitis epid.<br>Rekonvaleszenz |

\* Takata Ara  
 \*\* Weltmann'sches Koagulationsband  
 \*\*\* Bilirubin im Serum

#### Fall 1:

Icterus gravis. Eine Leberschwellung ist nicht feststellbar, auch sonst konnten keine weiteren krankhaften Symptome erhoben werden. Bei der Aufnahme wurde sofort eine Exchange-Transfusion durchgeführt. Der Verlauf der Erkrankung war günstig. Die Haemolyse nach der Transfusion war nur gering. Der Versuch mit M. wurde 3 Tage nach der Aufnahme durchgeführt.

#### Fall 2:

Hier hatten bis etwa 3 Wochen vor dem M.-Versuch stets farblose Stühle bestanden, auch im Duodenalsaft fand sich zu dieser Zeit keine Galle. Gallenfarbstoffe und Urobilin waren im Urin stark positiv. Es bestand ein starker Icterus. Die Leber überragte den Rippenbogen um ca. 2 Querfinger. Als der M.-Versuch gemacht wurde, waren seit etwa 3 Wochen gefärbte Stühle zu beobachten. Der Icterus war im Rückgang. Das Bilirubin im Serum war 2 Tage nach dem M.-Versuch von seinem früheren Werte von 13,1 mg% auf 3,62 mg% gefallen; Gallenfarbstoff im Urin negativ. Die Leber war jedoch noch etwa 2 Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten.

#### Fall 3:

Die intercurrent aufgetretene Hepatitis war seit ca. 14 Tagen im Abklingen, als der Versuch mit M. ausgeführt wurde. Die Erkrankung war jedoch relativ langdauernd gewesen.

#### Fall 4:

Der Versuch wurde hier etwa eine Woche nach Beginn der Erkrankung gemacht, also ungefähr auf deren Höhepunkt.

#### Fall 5:

Auch bei diesem Kind wurde M. etwa eine Woche nach Krankheitsbeginn gegeben. Der Icterus war immer nur ein schwacher. Lebervergrößerung bestand nie.

#### Fall 6:

Es handelt sich hier um das Kind mit der schweren Lebercirrhose, über das bereits im ersten Teil dieser Arbeit als Fall 10 berichtet wurde. Außer den aus der Tabelle ersichtlichen Funktionsprüfungen war auch die Hayemkurve stark pathologisch, die Prothrombinzeit stark verlängert. Die Leber war in Nabelhöhe tastbar, derb, höckrig. Es bestanden zahlreiche spider naevi. Subjektiv fühlt sich das Kind besser, seitdem es Ende Oktober 1949 spontan zu einer Ausschwemmung des Ascites gekommen war.

#### Fall 7:

Die Diagnose konnte in diesem Fall nicht ganz eindeutig gestellt werden. Aus der Anamnese geht hervor, daß das Mädchen schon wegen einer „Frühgeburtanämie“ in klinischer Behandlung war. Ein leichter Icterus habe immer bestanden, wurde jedoch erst in der letzten Zeit auffallend. Mit 2 Jahren machte das Kind außerdem eine Hepatitis epidemica durch. Freudenberg ist der Ansicht, daß es sich um eine leichte Verlaufsform der Thalassämie handelt (Thalassaemia minor). Die Leber war immer erheblich vergrößert. Die stark vergrößerte Milz wurde anfang dieses Jahres extirpiert, ohne daß daraufhin eine wesentliche Besserung eintrat. Aus den Leberfunktionsprüfungen läßt sich deutlich eine gewisse Mitbeteiligung der Leber erkennen.

#### Fall 8:

Der M.-Versuch wurde einige Tage nach Beginn der Erkrankung gemacht. Die Leber überragte den Rippenbogen um etwa einen Querfinger.

#### Fall 9:

Während die beiden ersten Versuche am Anfang der Krankheit gemacht wurden — die Leber war in diesem Zeitpunkt drei Querfinger unter dem Rippenbogen zu fühlen — wurde der letzte in der Rekonvaleszenz gemacht. Die Leber war nur noch einen Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten, der Icterus nur noch schwach. Die wenig später kontrollierten Leberfunktionsproben waren wieder normal.

Tabelle 3 läßt deutlich erkennen, daß der Geruch bei Affektionen der Leber bereits mit kleineren Dosen als bei gesunden Vergleichsfällen erzeugt werden kann. Der Leberschaden scheint um so größer, je mehr die Dosis unter die für gesunde Vergleichspersonen herabsinkt. So führen in Fall 6 schon 15 mg pro kg zum Auftreten eines starken Geruches. Fall 9 zeigt, daß mit Besserung des Zustandes eine vorher wirksame Dosis nicht mehr zum Auftreten des Geruches führt. In Fall 7 tritt schon bei einer recht kleinen Dosis Geruch auf, und doch geben die üblichen Funktionsprüfungen kein so ungünstiges Bild.

In Fall 1 konnte ein Geruch nach der Transfusion, wie es Farquhar beschreibt, nicht beobachtet werden. Wir konnten nach Transfusionen bei Icterus gravis nie einen solchen konstatieren. Einfache Transfusionen, nach denen Farquhar den foetor beobachtete, wurden hier allerdings in der letzten Zeit bei Icterus gravis nie mehr gemacht.

In Tabelle 4 seien noch 8 Fälle mit verschiedenen Erkrankungen, bei denen der M.-Versuch auch gemacht wurde, zusammengestellt.

| Fall<br>No. | Name     | Alter     | Gewicht          | Geschlecht | M-Dosis                 | M-Dosis<br>pro kg<br>K-Gewicht | Geruch         | Leberproben<br>T * W ** | Diagnose                                         |
|-------------|----------|-----------|------------------|------------|-------------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------------------------------|
| 1           | L. P.    | 2 M 8 Tg  | 4540 g           | männl.     | 0,5 g                   | 110 mg                         | ++             |                         | rezid. Dyspepsie                                 |
| 2           | G. Ch.   | 2 M 24 Tg | 3140 g           | weibl.     | 0,5 g                   | 159 mg                         | φ              |                         | Zustand nach Atrophie                            |
| 3           | C. E.    | 3 M       | 4500 g           | weibl.     | 1,0 g                   | 222 mg                         | φ              |                         | Paroxysmale Tachycardie                          |
| 4           | W. J. P. | 4 M 8 Tg  | 4350 g           | männl.     | 0,5 g<br>1,0 g          | 114 mg<br>229 mg               | φ<br>φ         | φ                       | Cystinosis Dystrophie<br>symptomat. Thrombopenie |
| 5           | W. Ch.   | 4 M 28 Tg | 4900 g<br>5000 g | männl.     | 0,5 g<br>0,5 g          | 102 mg<br>100 mg               | φ<br>φ         |                         | Cystinurie                                       |
| 6           | A. Hr.   | 2 J 6 M   | 19,2 kg          | männl.     | 3,0 g                   | 156 mg                         | ++             |                         | Lipoidnephrose, Coliperitonitis                  |
| 7           | M. Hr.   | 11 J 5 M  | 24,5 kg          | männl.     | 4,0 g<br>3,0 g<br>2,0 g | 163 mg<br>126 mg<br>81 mg      | ++<br>(+)<br>φ | φ<br>φ<br>φ             | Diabetes mellitus<br>„Syndrom de Mauriac“        |
| 8           | M.       | 20 J      | 50,0 kg          | weibl.     | 4,0 g<br>2,0 g<br>1,0 g | 80 mg<br>40 mg<br>20 mg        | ++<br>++<br>+  | (+)<br>(+)<br>(+)       | gesund                                           |

\* Takata Ara

\*\* Weltmann'sches Koagulationsband

#### Fall 1:

Seit einem Monat rezidivierende Dyspepsie. Keine Vergrößerung der Leber. Es ist bekannt, daß schwere Dyspepsien auch mit einer gewissen Mitbeteiligung der Leber einhergehen, was den hier zu beobachtenden Geruch auf die normalerweise verträgliche Menge M. erklären würde.

#### Fall 2:

Das Krankheitsbild hatte sich in wenigen Tagen entwickelt und war in der Klinik sehr schnell beherrscht worden. Als der M.-Versuch gemacht wurde, war die Gewichtskurve seit einem Monat im Steigen; ein Anhalt für einen Leberschaden war nicht vorhanden, und der Versuch fiel demgemäß negativ aus.

#### Fall 3:

Als das Kind zur Aufnahme kam, bestand eine wesentliche Lebervergrößerung als Symptom einer Einflußstauung. Mit Besserung des Herzbefundes bildete sich auch die Leber zurück. Als der Versuch mit M. gemacht wurde, waren seit einem Monat keine Anfälle mehr aufgetreten, die Leber nicht mehr vergrößert.

#### Fall 4:

Im Alter von 10 Tagen kommt das Kind wegen gehäuften Erbrechens, zuletzt auch blutigen Erbrechens und Melena, zur Aufnahme. Es findet sich eine Anämie mit erheblicher Thrombopenie. Leber und Milz sind um 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu fühlen; an beiden Oberschenkeln Abscesse, die inzidiert werden. Bei 3 Bluttransfusionen normalisiert sich das Blutbild und die Thrombopenie verschwindet. Etwa 3 Monate nach der Aufnahme kommt das Kind allmählich zum Gedeihen. Da das Kind ständig Cylinder im Urin hat, wird an eine Cystinurie gedacht. Nach M.-Gabe läßt sich auch Cystin im Urin nachweisen. Auch im Urin des Vaters ist Cystin nachweisbar. Als die M.-Versuche gemacht wurden, waren Leber und Milz etwa  $\frac{1}{2}$  Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu fühlen.

#### Fall 5:

Bei Cystinurie führen M.-Gaben bekanntlich zu einer erhöhten Cystinausscheidung. Das Auftreten von Mercaptan in der Atemluft trat demnach erwartungsgemäß nicht ein.

#### Fall 6:

Die hier verabreichte Dosis ist so hoch, daß auch beim Gesunden der Geruch wahrscheinlich aufgetreten wäre.

#### Fall 7:

Beim Syndrom de Mauriac wird von manchen Autoren angenommen, daß beim schlecht kontrollierten Diabetes auch das Pankreasferment Lipocain fehlt. Es kommt somit zu einer verstärkten Einlagerung von Fett in die Leber. Auch der Kleinwuchs läßt sich durch den M.-Mangel erklären. Wenn dieses zutrifft, mußte man erwarten, daß die Dosis eher eine größere sein mußte. Sicher ist die Dosis eine normale, ob aber von einer erhöhten Verträglichkeit gesprochen werden kann, erscheint fraglich.

#### Fall 8:

Es handelt sich hier um eine gesunde weibliche Versuchsperson, bei der auch anamnestisch nie eine Lebererkrankung vorlag. Ob somit aus dem schwach positiven Takata-Ara und der verminderten M.-Verträglichkeit bereits ein Leberschaden abgelesen werden kann, ist fraglich, da es sich bei unserem kleinen Versuchsmaterial auch um eine Ausnahme handeln könnte.

Nach Verabreichung einer bestimmten Dosis reinen M. war der Geruch stärker, als wenn dieselbe Menge M. in dem Kombinationspräparat Methischol gegeben wurde. Ebenso wurde nur schwächerer foetor nach gleichzeitigen Gaben von M. und Cholin festgestellt, als bei gleich hoher reiner M.-Gabe. In zwei Fällen trat der Geruch nach wiederholter M.-Verabreichung, bei denen die vorhergehenden gleich großen Dosen wirksam gewesen waren, nachher nicht mehr auf.

Ein Urteil über die Verwertbarkeit der Methode läßt sich natürlich an Hand dieser wenigen Fälle nicht abgeben, besonders da auch Versuche an leberkranken Erwachsenen noch fehlen. Auch läßt sich einwenden, daß die Feststellung eines Geruches etwas sehr Subjektives ist. Wer den Geruch aber einmal wahrgenommen hat, wird zugeben, daß er sehr typisch und deutlich ist. Er kann mit der gleichen Sicherheit erkannt werden wie der Acetongeruch.

Es ergibt sich also, daß foetor hepaticus nach M.-Verabreichung auch beim Lebergesunden auftritt, daß aber wesentlich geringere Belastungen mit M. pro kg Körpergewicht beim Leberkranken zur Erzeugung des Geruches ausreichen.

## **Zusammenfassung**

1. M.-Therapie kann bei Hypoproteinämien unter gleichzeitiger Durchführung der sonst indizierten Therapie die Regeneration der Serumeiweiße günstig beeinflussen.

2. Die M.-Verträglichkeit im Sinne der Vermeidung des foetor hepaticus nimmt beim Gesunden vom Säugling mit bis zu 200 Milligramm bis zum Erwachsenen, der nur noch etwa 30—50 Milligramm pro kg Körpergewicht verträgt, ständig ab. Wir fanden aber Schwankungen des Grenzwertes bei ein und derselben Person.

3. Bei Leberkranken läßt sich der Geruch mit wesentlich kleineren Dosen als bei den gesunden Vergleichspersonen erzeugen. Die ausreichende Dosis ist um so kleiner, je schwerer die Lebererkrankung.

4. Als Lebertest dürfte sich die Probe aber eher im Säuglingsalter empfehlen, als bei Erwachsenen, bei denen bisweilen schon kleine Mengen Methionin (20 mg/kg) im Nüchterzustande zur Auslösung genügen.



## Literatur-Verzeichnis

1. Mueller J. H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1922 19 161  
und J. Biol. Chem. 1923 58 373
2. Rose W. Science 1937 86 298
3. Treadwell C. R. J. Biol. Chem. 1945 160 601
4. Rose W., Haines W., Jonson J. J. Biol. Chem. 1942 146 683
5. Albanese A. Bull. John Hopkins Hosp. 1944 74 308
6. Du Vigneaud V., Cohn M., Kilmer G. W., Rachele J. R. J. Biol. Chem. 1944 155 645  
Du Vigneaud V., Binkley Fr. J. Biol. Chem. 1942 144 507
7. Du Vigneaud V., Simmonds S. J. Biol. Chem. 1945 159 755  
Chandler J. P., Cohn M.
8. Bennet M. A. J. Biol. Chem. 1946 163 247
9. Du Vigneaud V., Cohn M.,  
Chandler J. P., Schenk J. R.  
Simmonds S. J. Biol. Chem. 1941 140 265  
Acta Physiol. Scand. 1946 11 294
10. Stensholt G.
11. Simmonds S., Cohn M., Chandler  
J. P., du Vigneaud V. J. Biol. Chem. 1943 149 519  
J. Physiol. 1935 84 7 P
12. Best C. H., Ridout J. H.
13. Entenmann C., Chaikoff J. L.,  
Montgomery L. A. J. Biol. Chem. 1945 160 387 und 489  
Clin. Sci. 1945 5 93 und 133 und Brit.  
J. of Exp. Path. 1945 26 326
14. Himsworth H. P., Glynn L. E. J. Exp. Med. 1942 75 355 und  
1939 70 185
15. György R., Goldblatt H. J. Exp. Med. 1942 76 421
16. Miller L. L., Whipple G. H. J. Biol. Chem. 1940 132 628
17. Griffith W. H., Wade H. J. Ztschr. f. Kinderhkl. 1949 67 137
18. Schreier K. J. Biol. Chem. 1937 122 425
19. Jackson R. W., Block R. J.
20. Albanese A. A., Jrby V.  
Frankenstone J. E. J. Biol. Chem. 1945 156 293  
Nature 1947 160 4070 604
21. Tomich E. G.
22. Beattie J. Herbert P. H. Wech-  
ter C., Steele C. Brit. Med. J. 1944 I 209 und 224  
zit. nach Schreier (vide 18).
23. Wachtel Brit. Med. J. 1944 I 336
24. Steward A., O'Brien J. R. P., J. Am. Med. Assoc. 1945 128 994 und  
J. Am. Med. Sci. 1945 210 374
25. Eddy J. H. jun.





